

肾上腺素对内镜逆行胰胆管造影高危因素患者术后胰腺炎的预防作用

陈鹏, 缪林, 葛贤秀, 李全朋, 王飞

南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 江苏 南京 210011

摘要: **目的** 观察肾上腺素对内镜逆行胰胆管造影(ERCP)高危因素患者术后胰腺炎的预防作用。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2018 年 8 月在南京医科大学第二附属医院消化医学中心收治的需行 ERCP 诊疗的高危因素患者 137 例为研究对象,随机双盲分为 3 组:0.01% 肾上腺素喷洒十二指肠乳头 50 例为 A 组,吡哌美辛栓 100 mg 肛塞 44 例为 B 组,0.01% 肾上腺素喷洒十二指肠乳头联合吡哌美辛栓肛塞 45 例为 C 组。前瞻性的对比分析各组术后胰腺炎发生情况及严重程度,详细记录术中情况及术后高淀粉酶血症及胰腺炎发生率。**结果** 胰腺炎发生率肾上腺素组 2 例,吡哌美辛组 3 例,联合组 0 例,3 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);高淀粉酶血症发生率 C 组 $<$ A 组 $<$ B 组($41.86\% < 44.0\% < 47.73\%$),但差异亦无统计学意义($P > 0.05$);术后 3 h 血淀粉酶水平:肾上腺素组 $>$ 吡哌美辛组 $>$ 肾上腺素与吡哌美辛联合组,3 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肾上腺素喷洒十二指肠乳头可以预防后胰腺炎,高危因素病人行 ERCP 时可联合吡哌美辛栓肛塞减少术后胰腺炎的发生率。

关键词: 内镜逆行胰胆管造影; 肾上腺素; 吡哌美辛栓; 高危因素; 胰腺炎; 高淀粉酶血症

中图分类号: R 459.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)06-0726-04

Preventive effect of epinephrine on post-ERCP pancreatitis in patients with high risk factors

CHEN Peng, MIAO Lin, GE Xian-xiu, LI Quan-peng, WANG Fei

Medical Center for Digestive Diseases, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210011, China

Corresponding author: MIAO Lin, E-mail: linmiao@njmu.edu.cn

Abstract: Objective To observe the preventive effect of epinephrine on pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (post-ERCP) in patients with high risk factors. **Methods** A total of 137 patients with high-risk factors of post-ERCP pancreatitis receiving ERCP were randomly divided into three groups: 50 patients treated with 0.01% epinephrine spraying on papilla (group A); 44 patients with 100 mg indomethacin suppository for anal insertion (group B); 45 patients with 0.01% adrenaline spraying papilla combined with indomethacin suppository for anal insertion (group C). Prospective comparative analysis of the occurrence and severity of post-ERCP pancreatitis was made, and intraoperative condition, postoperative hyperamylasemia and incidence of pancreatitis were recorded in detail among three groups. **Results** There were no significant differences in cases of pancreatitis (2 vs 3 vs 0, $P > 0.05$) and incidence of hyperamylasemia (44.00% vs 47.73% vs 41.86% , $P > 0.05$) among A-, B- and C-group. The serum amylase level 3-hour after ERCP decreased statistically in the order of A-, B- and C-group ($P < 0.05$). **Conclusion** Epinephrine spraying on the duodenal papilla can prevent post-ERCP pancreatitis, and its incidence can be reduced by combining indomethacin suppository for anal insertion during ERCP in the patients with high-risk factors.

Key words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Epinephrine; Indomethacin suppository; High risk factor; Pancreatitis; Hyperamylasemia

Fund program: Foundation for Standardized Diagnosis and Treatment of Key Diseases in Jiangsu Province (BE2015722)

经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)广泛应用于胆总管结石、胆道狭窄、胆管癌及胰腺疾病的诊疗,相对

于传统的手术而言,其手术时间短、机体创伤小、恢复快,但会发生胆道感染、出血、穿孔及术后胰腺炎等并

发症^[1-2];其中术后胰腺炎(PEP)是 ERCP 常见并发症之一,严重的甚至可以导致死亡^[3],对高危因素患者行 ERCP 时 PEP 的发病率可达到 15%~20%^[4-5]。欧洲胃肠内镜检查(ESGE)指南指出可疑的十二指肠乳头括约肌功能障碍(SOD)、女性及胰腺炎病史为 3 个确定的 PEP 患者相关性因素^[6]。患者年龄小于 60 周岁、胆红素升高、胆管直径小于 5 mm、胰管直径小于 3 mm 及困难插管、反复多次的进入胰管等因素也会增加 PEP 发生^[7-8]。Kakutani 等^[9]通过变量分析发现造影剂进入胰管使胰管显影也会造成 PEP 发生率的增加。对于复杂病人困难插管的情况下,需进一步行乳头预切开来协助手术的完成,此项操作也会明显增加患者发生 PEP 的概率^[10]。有文献报道局部使用肾上腺素喷洒十二指肠乳头,可使局部血管收缩,减轻水肿,降低胰管压力,减少术后胰腺炎的发生^[11],本临床观察进一步了解肾上腺素局部使用对高危因素患者 PEP 的发生及严重程度的影响,探讨预防 PEP 的最佳方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2018 年 8 月在南京医科大学第二附属医院消化医学中心收治的需行 ERCP 诊疗的高危因素患者 137 例为研究对象,随机双盲分为 3 组:0.01% 肾上腺素喷洒十二指肠乳头 50 例为 A 组,吡哌美辛栓 100 mg 肛塞 44 例为 B 组,0.01% 肾上腺素喷洒十二指肠乳头联合吡哌美辛栓肛塞 45 例为 C 组。A 组男性 25 例,女性 25 例;年龄 21~60(54.66±10.04)岁;B 组男 21 例,女 23 例;年龄 29~58(53.72±10.02)岁;C 组男 20 例,女 23 例;年龄 19~57(52.86±11.32)岁;本研究经医院伦理委员会和病案部门讨论通过,对实验者签订知情同意书,告知相关风险。3 组患者在性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 需行 ERCP 者,既往有胰腺炎病史、疑似或确诊 Oddi 括约肌功能障碍(SOD)、胰腺分裂症及以下两种及两种以上高危因素:18 岁≤年龄<60 岁,既往有 PEP 病史,女性,术前胆管无扩张,术前胆红素水平正常;排除下列因素患者:既往行乳头肌切开,确诊胆胰恶性肿瘤,凝血功能障碍,消化道溃疡病史,孕妇及对肾上腺素及碘剂过敏者。

1.3 器械、耗材及药物 OLYMPUS TJ-F260 电子十二指肠镜,ERBE VI0300D 电工作站,ENDO-FLEX 乳头切开刀,Boston Scientific 斑马导丝,常州久虹医疗有限公司球囊扩展导管、一次性使用取石球囊,COOK 鼻胆引流管等;造影剂为 50% 江苏恒瑞医药

氟醇注射液(规格:320 mg/ml×50 ml,国药准字 H20067896),肾上腺素(上海禾丰制药,规格:注射液 1 ml:1 mg,生产批号 10170305),吡哌美辛栓 100 mg(上海现代制药股份,规格:栓剂 100 mg/粒,生产批号 171204)。

1.4 方法 采取俯卧位,术前口服利多卡因胶浆,常规插镜至十二指肠乳头,由非参与实验医师随机分组,A 组予以 0.01% 肾上腺素 20 ml 匀速 15 s 左右喷洒十二指肠乳头,B 组予吡哌美辛栓 100 mg 术前 30 min 肛塞,C 组予 0.01% 肾上腺素 20 ml 匀速 15 s 左右喷洒乳头联合吡哌美辛栓 100 mg 术前 30 min 肛塞;由 5 年以上 ERCP 经验医师行 ERCP 操作;术后予禁食、抗感染、生长抑制素、抑酸、补液治疗。

1.5 观察指标 (1)观察术中导丝进入胰管次数;(2)手术时长;(3)术后 3 h、24 h 血淀粉酶水平;(4)PEP 发生情况及严重程度。根据 Cotton 及中国急性胰腺炎 MDT 共识的 PEP 诊断标准^[12-13]:(1)术后出现腹痛;(2)24 h 血淀粉酶升高正常值 3 倍以上;(3)影像学证实急性胰腺炎。以上 3 条符合 2 条可以确诊,并根据患者住院的天数将其分为轻度、中度及重度;如血淀粉酶升高,无腹痛定义为高淀粉酶血症。

1.6 统计学处理 数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,不符合正态分布的数据采用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,检验采取秩和检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术中情况比较 ERCP 术中胆、胰管支架植入术、经内镜乳头括约肌切开术、十二指肠憩室、胰管插管次数>3 次、经内镜鼻胆管引流术 3 组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 术后不同时间点血淀粉酶水平对比 术后 3 h 血淀粉酶水平:肾上腺素组>吡哌美辛栓组>肾上腺素与吡哌美辛栓联合组,3 组比较差异有统计学意义($P<0.05$);术后 24 h 血淀粉酶水平:吡哌美辛栓组>肾上腺素组>肾上腺素与吡哌美辛栓联合组,3 组之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同时间点血淀粉酶水平联合组最低。见表 1。

2.3 术后高淀粉酶血症及胰腺炎发生情况比较 高淀粉酶血症发生率:吡哌美辛栓组>肾上腺素组>肾上腺素与吡哌美辛栓联合组;胰腺炎发生率吡哌美辛栓组>肾上腺素组>肾上腺素与吡哌美辛栓联合组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 ERCP 术中及术后情况 例(%)

项目	A 组(n=50)	B 组(n=44)	C 组(n=43)	F/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.66 ± 10.04	53.72 ± 10.02	52.86 ± 11.32	1.18	0.31
性别(男/女, 例)	25/25	21/23	20/23	0.12	0.94
胆管支架植入	6(12.00)	4(9.10)	2(4.65)	1.57	0.46
胰管支架植入	5(10.00)	3(6.82)	3(6.98)	0.41	0.81
经内镜乳头括约肌切开术	46(92.00)	41(93.18)	38(88.37)	0.69	0.71
十二指肠憩室	5(10.00)	3(6.82)	2(4.65)	1.00	0.61
胰管进入次数 > 3 次	4(8.00)	6(13.64)	3(6.98)	1.33	0.52
经内镜鼻胆管引流术	47(94.00)	40(90.91)	41(95.34)	0.74	0.69
造影剂用量(ml, $\bar{x} \pm s$)	28.32 ± 7.33	31.25 ± 8.79	30.25 ± 8.08	1.65	0.20
操作时间(h)	0.79 ± 0.44	0.68 ± 0.40	0.68 ± 0.37	1.24	0.29
术后 3 h 血淀粉酶[IU/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	160.45(69.4, 254.4)	185.5(100.0, 302.0)	101.9(68.4, 219.1)	7.95	0.02
术后 24 h 血淀粉酶[IU/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	175.85(86.2, 382.5)	312.4(111.1, 366.3)	175.6(66.1, 307.1)	9.16	0.01
高淀粉酶血症	22(44.00)	21(47.73)	18(41.86)	0.31	0.86
胰腺炎	2(4.00)	3(6.82)	0		
轻度	2(4.00)	2(4.55)	0		
中度	0	1(2.27)	0	2.90	0.23
重度	0	0	0		

3 讨论

PEP 为 ERCP 严重的并发症之一,其发病机制尚不明确,目前认为与(1)插管所致的机械性损伤;(2)造影剂注入胰管引起压力损伤;(3)造影剂对胰腺的损伤;(4)外源性物质进入胰管激活蛋白水解酶引起的损伤;(5)电切时的热损伤;(6)外源性感染等有关^[14]。高危因素患者行 ERCP 时 PEP 的发生率更高,所以要求操作医生及助手之间需要更熟练、更加细致的配合,但是对于患者客观存在的高危因素无法改变,需借助于器械及药物来进一步预防。Mazaki 等在一项荟萃分析中指出,胰管支架可以减少胰腺炎的出现^[15],胰管支架的置入可以减少因插管水肿引起的狭窄而减少 PEP 的发生,但是支架材质、内径、长度需要医生丰富的临床经验及患者的个体情况来选择,如果支架置入失败,反而会加重 PEP 发生的风险^[16],而且支架价格昂贵及患者术中情况的不可预测性,不能完全适用于整个人群,反之药物预防使用方便且副作用小,有着更广泛的可应用性及安全性。

预防 PEP 的药物包括:非甾体类抗炎药(NSAIDs)、肾上腺素、硝酸甘油、抑制胰酶活性药物、抑制胰腺分泌药物及中药等,目前对于 NSAIDs 预防 PEP 的报道较多,相关的研究报道预防性的使用双氯芬酸钠或吡罗昔康可以阻止或减缓 PEP 的初始级联^[17-18];Sajid 等^[19]对 3 378 例患者研究发现,围手术期直肠予吡罗昔康可减少 PEP 的出现;西京医院的郭学刚、潘阳林教授多中心前瞻性使用吡罗昔康预防 ERCP 术后胰腺炎的研究取得了重大的成果,指出对于一般风险人群吡罗昔康组 PEP 发生率较对照组低[3% (29/992) vs 6% (65/1022)], $P =$

0.0003],高危人群 PEP 的发生情况为 18/305 (6%) 名和 35/281 (12%) 名($P = 0.0057$),ERCP 术前使用吡罗昔康可减少 PEP 的发生率^[20]。

有研究报道肾上腺素可以收缩微动脉,局部使用可减轻乳头水肿,减轻 Oddi 括约肌压力,从而减少 PEP 的发生率^[21]。Akshintala 等^[22]在一项回顾性荟萃分析中评估了包括 NSAIDs、肾上腺素、抗生素和抑制胰酶活性等药物对 PEP 的影响,他们观察到局部使用肾上腺素对减少 PEP 的效果最显著;Matsushita 等^[23]发现,在 370 名需行诊断性 ERCP 的患者中,对照组中有 4 例 PEP 的出现(1.1%),而肾上腺素组(0/185)没有出现($P = 0.1230$),十二指肠乳头局部喷洒肾上腺素会减少 PEP 的发生率;Xu 等^[24]在 941 例 ERCP 患者局部使用肾上腺素随机对照研究显示,观察组中 PEP 的发病 9/461 人(6.45%),对照组 31/480 人(1.95%),肾上腺素得使用减少了 ERCP 术后胰腺炎的发生率($P = 0.0086$)。

本研究使用肾上腺素喷洒十二指肠乳头与吡罗昔康组及联合组发生 PEP 分别为 2 例(4.00%)、3 例(6.82%)和 0 例,肾上腺素组高淀粉酶血症及 PEP 的发生率都较吡罗昔康组低,但差异无统计学意义,联合用药组未见 PEP 的出现。术后 3 h 血淀粉酶水平,肾上腺素组 > 吡罗昔康组 > 肾上腺素与吡罗昔康联合组。NSAIDs 抑制磷脂酶 A2 的激活,促进前列腺素合成,中性粒细胞-内皮细胞黏附阻止急性胰腺炎的发生^[25],肾上腺素则增加毛细血管通透性减轻局部的水肿,减轻胰胆的压力,两种药物联合是从不同的机制来阻止 PEP 的发生;但是对于既往出血病史及有凝血功能异常的患者使用 NSAIDs 来预防 PEP 风险较大,而肾上腺素系局部给药,副作用

小,使用方便,安全性高,适用人群广,且价格较为低廉。在本研究中,胆管支架、十二指肠憩室、经内镜乳头肌切开、经内镜鼻胆管引流、操作时间及造影剂用量统计分析上无差异,对结果影响较小。综上,肾上腺素对于高危因素患者行 ERCP 时可以预防 PEP 的发生,联合吡哆美辛栓可能会使发生率更低。由于此项研究的患者是从单一中心招募的,仍需一个大样本、多中心试验来确认肾上腺素的用量和时机在预防高危因素患者 PEP 中的作用。

参考文献

- [1] Tierney J, Bhutiani N, Stamp B, et al. Predictive risk factors associated with cholangitis following ERCP[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(2): 799 - 804.
- [2] Rodrigues-Pinto E, MacEdo G, Baron T. ERCP competence assessment: Miles to go before standardization[J]. *Endosc Int Open*, 2017, 5(8): E718 - E721.
- [3] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(13): 909 - 919.
- [4] Wang P, Li ZS, Liu F, et al. Risk factors for ERCP-related complications: A prospective multicenter study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(1): 31 - 40.
- [5] Zhou WC, Li YM, Zhang QB, et al. Risk factors for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A retrospective analysis of 7,168 cases[J]. *Pancreatology*, 2011, 11(4): 399 - 405.
- [6] Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline updated June 2014[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(9): 799 - 815.
- [7] Jamry A. Risk factors of pancreatitis after endoscopic sphincterotomy. Review of literature and practical remarks based on approximately 10,000 ERCPs[J]. *Pol Przegl Chir*, 2017, 89(5): 29 - 33.
- [8] Ishikawa-Kakiya Y, Shiba M, Maruyama H, et al. Risk of pancreatitis after pancreatic duct guidewire placement during endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190379.
- [9] Kakutani H, Hino S, Ikeda K, et al. Risk factors of post-ERCP pancreatitis at a tertiary referral center in Japan[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2014, 24(3): 270 - 273.
- [10] Ding X, Zhang FC, Wang YJ. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Surgeon*, 2015, 13(4): 218 - 229.
- [11] Lerch MM, Gorelick FS. Models of acute and chronic pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(6): 1180 - 1193.
- [12] Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: An attempt at consensus[J]. *Gastrointest Endosc*, 1991, 37(3): 383 - 393.
- [13] Pancreatic Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology & Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and treatment of acute pancreatitis[J]. *Chin J Dig Dis*, 2010, 6(1): 47 - 51.
- [14] 乔娜, 孙备, 王刚, 等. ERCP 术后胰腺炎的研究进展[J]. *中华胰腺病杂志*, 2017, 17(3): 213 - 216.
- [15] Mazaki T, Mado K, Masuda H, et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: An updated meta-analysis[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(2): 343 - 355.
- [16] 钱阳阳, 赵朕华, 廖专, 等. ERCP 术后胰腺炎的最新研究进展[J]. *中华胰腺病杂志*, 2016, 16(3): 206.
- [17] Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(5): 978 - 983.
- [18] Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, et al. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(7pt2): e11 - e16.
- [19] Sajid MS, Khawaja AH, Sayegh M, et al. Systematic review and meta-analysis on the prophylactic role of non-steroidal anti-inflammatory drugs to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7(19): 1341 - 1349.
- [20] Luo H, Zhao LN, Leung J, et al. Routine pre-procedural rectal indomethacin versus selective post-procedural rectal indomethacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A multicentre, single-blinded, randomised controlled trial[J]. *The Lancet*, 2016, 387(10035): 2293 - 2301.
- [21] Ohno T, Katori M, Nishiyama K, et al. Direct observation of microcirculation of the basal region of rat gastric mucosa[J]. *J Gastroenterol*, 1995, 30(5): 557 - 564.
- [22] Akshintala VS, Hutless SM, Colantuoni E, et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(11/12): 1325 - 1337.
- [23] Matsushita M, Takakuwa H, Shimeno N, et al. Epinephrine sprayed on the papilla for prevention of post-ERCP pancreatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(1): 71 - 75.
- [24] Xu LH, Qian JB, Gu LG, et al. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by epinephrine sprayed on the papilla[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(7): 1139 - 1144.
- [25] Shah T, Zfass A, Schubert ML. Chemoprevention of post-ERCP pancreatitis with rectal NSAIDs: does poking both ends justify the means? [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(10): 2863 - 2864.

收稿日期: 2018 - 10 - 05 编辑: 王国品